

Aprendizagem Estado-Dependente

Sissi Araújo Viganó

21/ Junho/ 2010
Instituto de Psicologia – USP

Aprendizagem Estado Dependente: Definição e História

Aprendizagem Estado Dependente (State Dependent Learning, SDL) é um fenômeno geralmente descrito em termos mnemônicos – Overton (1985) se refere ao SDL como um “efeito surpreendente das drogas na recuperação da memória”. Na prática, o que se verifica na ocorrência do SDL é que o comportamento aprendido em determinada condição (sob efeito de uma droga ou não) será eficientemente executado somente quando a condição prévia de aprendizagem estiver presente. Isto é, um animal que é treinado sob efeito de determinada droga irá ter melhor desempenho quando sob efeito desta mesma droga, tendo um rendimento deficiente na condição sem a droga e vice-versa. Bruins Slot & Colpaert (1999a) conduziram um experimento em que esta Aprendizagem Estado Dependente é aparentemente generalizável da condição com droga (morfina) para uma condição com uma droga diferente, porém com similar mecanismo de ação (heroína e -ciclazocina, ambas com afinidade pelo receptor μ). Neste mesmo estudo, os autores também verificaram que o SDL pode ser revertido fazendo uma dupla aplicação da droga (morfina) e um antagonista (naloxone), de forma que o estado com droga passa a generalizar para o estado sem droga. Assim, a Aprendizagem Estado Dependente pode ser atribuída a uma mediação farmacológica da aprendizagem.

A primeira menção ao SDL foi feita por George Combe, em 1830, no livro *Um Sistema de Frenologia*, com as seguintes palavras: “Antes que memória possa existir, os órgãos requerem ser afetados da mesma maneira, ou estarem num estado análogo àquele no qual eles estavam, quando a impressão foi inicialmente recebida”. O caso relatado por Combe de um trabalhador irlandês que às vezes se lembrava de episódios que aconteciam enquanto estava bêbado somente se bebesse novamente foi incluído nas amnésias periódicas como um tipo de amnésia induzida por droga, que viria então a ser conhecida como SDL. Hoje, a ocorrência do SDL já foi demonstrada para esquiva de choque, aproximação de comida, tarefas de medo condicionado (Overton, 1984) e tarefas operantes com estímulo apetitivo (Bruin & Colpaert, 1999a; Bruin & Colpaert, 1999b; Colpaert, 1990; Costa & Xavier, 2007), para antipsicóticos (Otis, 1964 in McKim, 2006), ansiolíticos, anestésicos, narcóticos (Overton, 1984) e também para estimulantes (Overton, 1984; Roffman & Lal, 1972 in McKim, 2006), álcool (Rezayof et al, 2008) e cannabis (Henricksson & Järbe, 1971 in McKim, 2006).

A primeira formulação teórica para a Aprendizagem Estado Dependente foi feita por Ribot (1891 in

Overton, 1974) que atribuía um papel fundamental aos estados fisiológicos e sensações orgânicas como dicas mnemônicas responsáveis por determinar conteúdos conscientes e memórias acessíveis num dado momento pelo organismo. Uma segunda hipótese teórica foi formulada por Girden (Girden & Culler, 1937 in Overton 1974), primeiro autor a confirmar o SDL em um experimento laboratorial, através do qual concluiu que a aprendizagem seria mediada por estruturas corticais no estado “normal” (sem droga) e por estruturas subcorticais no estado com droga. Assim, com a variação do estado, a estrutura mediadora do comportamento aprendido estaria desativada e, portanto, o organismo seria incapaz de comportar-se de acordo com seu treinamento. Esta teoria, entretanto, explica apenas um dos vários estados dissociativos que podem existir. Uma terceira hipótese seria a da mudança de estímulos contextuais – a droga agiria como um estímulo cuja presença ou ausência seria capaz de induzir uma mudança no comportamento do organismo, fenômeno conhecido como “controle por estímulo”.

Overton (1974) cita diversos estudos que demonstram que mudanças no contexto produzem falhas pequenas porém mensuráveis na performance de uma atividade previamente aprendida, que ele chama de déficits na recuperação da memória. Estes experimentos foram conduzidos com animais e humanos; nestes últimos, foram medidos os efeitos de alterações em estímulos contextuais tais como mudanças em posturas corporais, em contextos verbais, na cor de papéis em que palavras a serem lembradas estavam escritas e mudanças no ambiente de treinamento e teste (de uma sala pra outra ou de confinamento para espaço aberto). Uma vez que diversos estudos demonstram que drogas atuam como estímulos discriminativos (Picker & Negus, 1993; Overton, 1974; Overton, 1984), pode-se hipotetizar que as drogas atuam como estímulos discriminativos condicionados, mediadores da aprendizagem, cuja falta modifica o contexto a ponto de inviabilizar a ocorrência do comportamento treinado previamente. Embora Overton (1964 in Overton, 1984) atribua a Discriminação de Drogas e a Aprendizagem Estado Dependente a fundamentos neurológicos, ele concorda que ambos os fenômenos compartilham o mesmo mecanismo. Pode-se hipotetizar, conseqüentemente, que as drogas produzam SDL se elas foram também eficientes estímulos discriminativos.

Entretanto, Colpaert et al (1976) argumentam que Aprendizagem Estado Dependente e Discriminação de Drogas são dois processos distintos que não devem ser confundidos, uma vez que na última ocorre o reforço diferencial de duas respostas alternativas e mutuamente excludentes e a

droga serve confiavelmente como dica para a resposta apropriada. Para ser considerado estímulo discriminativo, o procedimento deve envolver reforço da resposta na presença do estímulo e retenção do reforço na sua ausência (Skinner, 1938 in Colpaert et al, 1976). Os autores afirmam que, enquanto uma aprendizagem discriminativa envolve reforçamento e discriminação, de forma que o leque de estímulos ao qual a generalização pode ocorrer pode ser restringido, a Aprendizagem Estado Dependente envolve apenas o reforçamento, de forma que uma única resposta é aprendida para um determinado contexto de estímulos e pode ou não ser generalizada para um contexto diferente, sem que tenha havido um treinamento diferencial para o estímulo alterado (portanto, segundo os autores, não há discriminação). Os autores concluem, portanto, que “embora as propriedades de estímulo discriminativo da droga possam explicar o estabelecimento de discriminação entre drogas, elas provavelmente não explicam a ocorrência dos efeitos de estado dependência”.

Parece claro, porém, que a Aprendizagem Estado Dependente é resultado da supressão de um estímulo (no caso, a droga) que vinha atuando como discriminativo condicionado. Segundo Catania (1999), as discriminações condicionais ocorrem quando há um estímulo que fornece um contexto a outros estímulos associados ao comportamento medido de forma a torná-los eficazes. Embora o sujeito não tenha sido treinado na ausência deste estímulo para proceder com uma discriminação, conforme argumentação de Colpaert et al (1976), o fato de sua ausência ser suficiente para provocar uma interrupção do comportamento aprendido é indicativo de que este estímulo funciona como um discriminativo condicional para a resposta aprendida. O comportamento não é de discriminação, mas justamente por a discriminação anteriormente estabelecida ser inviável na ausência da droga e sabendo-se da propriedade de estímulo discriminativo que todas as drogas possuem (McKim, 2006) é que se propõe que ele seja um discriminativo condicionado.

Outro argumento que os autores utilizam para negar o envolvimento das propriedades discriminativas da droga na Aprendizagem Estado Dependente é que enquanto pequenas doses são suficientes para produzir discriminação, maiores doses são requeridas para produzir SDL. Entretanto, num estudo posterior de Bruins & Colpaert (1999), a Aprendizagem Estado Dependente foi estabelecida com doses baixas de morfina (ED_{50} 4.0mg/kg). Deve-se ter em mente, também, que os resultados em um desenho experimental 2x2, o mais popular no estudo da Aprendizagem Estado Dependente (Arenas et al, 2006; Colpaert, 1990; Bevins et al, 2007; Costa & Xavier, 2007), estão

sujeitos à interferência de outras propriedades da droga que afetam o comportamento de forma simultânea e aditiva, dificultando a sua interpretação,

Aprendizagem Estado Dependente: Metodologia

Overton (1974) adverte sobre as várias interferências que a droga tem sobre o comportamento através de uma análise do desenho experimental 2X2. O desenho 2X2 fatorial, adotado a princípio para diferenciar déficits de performance de SDL, consiste, basicamente, em treinar quatro grupos de sujeitos, dois na condição com droga (D) e dois na condição sem droga (N), e posteriormente testá-los na mesma condição (DD e NN) e em condições divergentes (DN e ND). O que Overton (1974) observa é que diferentes efeitos combinados podem mimetizar um SDL, a depender dos critérios metodológicos e estatísticos usados no experimento e na interpretação e divulgação dos resultados.

Os principais efeitos que uma droga pode produzir no comportamento, segundo Overton (1974), são: (i) Déficit de Performance, quando os animais apresentam comprometimento da performance sob efeito da droga, tanto no treinamento quanto no teste; (ii) Aprendizagem Estado Dependente, quando os animais treinados e testados em estados diferentes (DN e ND) apresentam comprometimento da performance no teste; (iii) Facilitação da Performance, quando os animais apresentam melhor performance sempre que estão sob efeito da droga; (iv) Déficit de Recuperação, quando os animais testados no estado da droga (ND e DD) apresentam comprometimento do desempenho, sem que tenha havido déficit de performance nos treinamentos com e sem droga, nem déficit de memorização (aquisição); (v) Déficit de Memorização, quando os animais treinados com droga (DN e DD) apresentam comprometimento do desempenho nos testes com e sem a droga, sem que tenha havido déficit de performance nos treinamentos (a não ser que no treinamento seja requerida, para etapas tardias, a memorização das etapas precoces desta fase, quando então se verificaria o mesmo comprometimento dos testes); (vi) Dissociação Assimétrica, quando animais treinados com droga apresentam comprometimento da performance se testados sem a droga (DN), porém quando treinados sem a droga generalizam as respostas para o teste com a droga (ND), além de apresentar performance normal nos estados equivalentes (DD e NN); (vii) Exploração Suprimida, quando a condição com droga suprime o comportamento de exploração, melhorando o desempenho nas situações com droga em modelos de esquiva e comprometendo a performance nas situações sem a droga nestes modelos, tanto na fase de treinamento quanto na de teste; (viii)

Tolerância Comportamental, quando o comprometimento na performance devido à administração da droga desaparece com seu uso crônico; (ix) e Tolerância Farmacológica, quando os efeitos iniciais da droga no comportamento descritos previamente são amenizados ou desaparecem devido à sua administração crônica – uma tolerância similar à comportamental, porém através de mecanismos diferentes. Todos estes efeitos, separados ou em combinação, devem ser levados em conta na interpretação dos resultados de um experimento que visa identificar a ocorrência de SDL.

Overton (1984) propõe um desenho experimental alternativo ao 2x2 fatorial, chamado Desenho de Duas Respostas. Esta metodologia consiste em treinar o sujeito numa tarefa que requeira duas respostas mutuamente excludentes, tal como o labirinto em T ou compartimento operante de duas alavancas. Uma resposta seria aprendida para o estado com droga e a outra resposta seria aprendida para um estado divergente (sem droga ou com uma droga diferente) e a manifestação de uma resposta para cada estado seria, segundo o autor, sugestivo de “total amnésia enquanto no estado D [com droga] para a resposta N [sem droga], e vice versa”. Entretanto, o que se observa neste desenho é uma simples discriminação entre os dois estados, enquanto no SDL deve ocorrer uma falha na generalização de um estado para o outro sem que os sujeitos tenham sido previamente treinados para discriminar entre eles.

Picker e Negus (1993), numa advertência similar à de Overton (1974), ao falar de drogas como agentes mediadores do controle de estímulos, afirmam que esta mediação pode se dar em três componentes comportamentais: sensorio (a percepção do estímulo), processual (a associação do estímulo com a resposta) e respondente (a emissão da resposta). Estes componentes devem ser adequadamente controlados quando se pretende verificar o mecanismo comportamental subjacente ao SDL. Os autores enumeram os diversos procedimentos que possibilitam avaliar estes componentes isoladamente, com vantagens e desvantagens que serão enfatizadas ou contornadas a depender do objetivo do estudo. Estes procedimentos vão de simples paradigmas de estímulo-resposta incondicionados aos condicionamentos clássico e operante.

Os paradigmas de estímulo-resposta incondicionados permitem testar a sensibilidade do sujeito aos estímulos no SDL sem alterar sua capacidade de responder. Os procedimentos de condicionamento clássico apresentam esta mesma propriedade, com a vantagem de avaliarem respostas de mais fácil mensuração. Condicionamentos operantes, em contrapartida, oferecem mais flexibilidade quanto

aos estímulos utilizados e respostas medidas e possibilitam distinções entre os componentes sensoriais, processuais e respondentes, com a desvantagem, porém, de requererem um extenso treinamento antes dos testes.

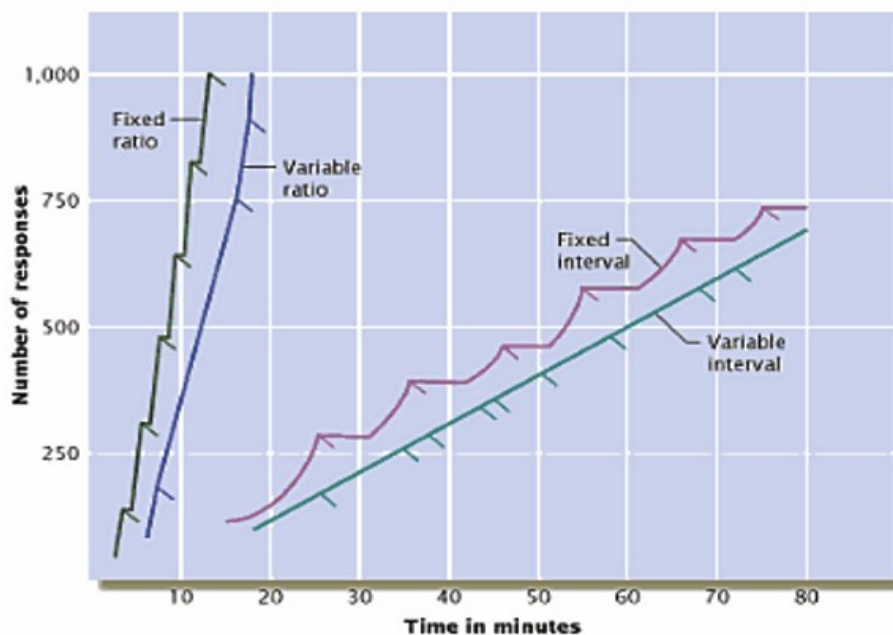
Dentre os condicionamentos operantes, são utilizados: (a) Procedimentos de Livre Operante, em que os sujeitos podem exibir a resposta designada a qualquer momento – têm como desvantagem que a taxa das respostas, medida utilizada para avaliar o índice de discriminação, é influenciada por outras propriedades da droga; (b) Procedimentos de Tentativas Discretas, em que os sujeitos devem fazer uma única resposta para a apresentação do estímulo ou outra resposta igualmente discreta para a apresentação de outro estímulo (procedimentos go/no go ou de escolha forçada go/go) – têm como desvantagem a possibilidade de um viés induzido pela droga, isto é, a droga pode aumentar a probabilidade de ocorrência ou não da resposta por outros mecanismos que não o de uma discriminação acurada (aumentando a atividade locomotora, por exemplo), por isto é mais conveniente o uso de escolhas forçadas com respostas topograficamente similares; (c) Procedimentos de Tentativas Livres, em que os métodos de Livre Operante e Tentativas Discretas são associados, como por exemplo o procedimento de Aquisição Repetida de Cadeias de Resposta, em que o sujeito aprende uma determinada sequência de respostas discretas, tendo o controle sobre quando apresentar as tentativas (mais detalhes em Boren & Devine, 1968) – têm como desvantagem a interação entre interferência da droga nas taxas de respostas e o aumento de erros (outros procedimentos similares são Aquisição Repetida Incremental e Esquema de Número-Consecutivo-Fixo); (d) Baterias Comportamentais, em que os vários procedimentos são combinados para avaliar diferentes aspectos do comportamento, como por exemplo a bateria comportamental desenvolvida pelo National Center for Toxicological Research (NCTR), do Food and Drug Administration (FDA) – têm a desvantagem de requerer extensos períodos de treinamento, mas demonstram que o tipo de comportamento investigado é crítico na relação entre drogas e controle de estímulos; (e) Procedimentos de Limiar, em que o sujeito deve emitir uma resposta diante de um estímulo alvo que terá sua intensidade variada até atingir o limiar de 50% de respostas corretas – são eficazes em avaliar o componente sensorial do comportamento mas podem sofrer interferência dos efeitos colaterais da droga como alterações no tempo de reação; e (f) Titulação de Choque, similar ao Procedimento de Limiar, em que o sujeito é submetido a um choque de intensidade crescente até que emita uma determinada resposta operante – tem como desvantagem o fato de o choque servir tanto como estímulo discriminativo e reforçador negativo, dificultando a interpretação dos

resultados enquanto mudanças em uma ou em outra função do estímulo/reforçador.

Aprendizagem Estado Dependente: Nova Proposta

Levando em consideração as diferentes disrupções que a droga pode ocasionar no comportamento, sugerimos outra metodologia para verificar se uma droga que foi previamente identificada como confiável produtora de Aprendizagem Estado Dependente efetivamente inviabiliza a ocorrência de um comportamento aprendido em estado divergente, isto é, se através de sua propriedade de estímulo discriminativo, a droga muda suficientemente o contexto a ponto de configurar uma nova aprendizagem. Para tal verificação, em vez de medir a frequência do comportamento operante, uma avaliação sujeita a efeitos colaterais como atraso ou estimulação motora (isto é, efeito no componente respondente do comportamento), pode-se testar a manutenção da curva de resposta estabelecida após treinamento num esquema FI (intervalo fixo) ou FR (razão fixa). Estes esquemas de reforçamento possuem curvas características (ver Gráfico 1) que podem servir como linha de base para demonstrar que, na mudança de estado, este comportamento consolidado sofre uma alteração qualitativa, retornando à condição inicial de aprendizagem em que a curva ainda não havia sido estabelecida.

Gráfico 1
Curvas Características dos Diferentes Esquemas de Reforçamento (Bernstein et al, 2008 p. 213)



*As linhas sucessivas ao longo da curva indicam a ocorrência de reforço

BIBLIOGRAFIA

- (1) Bernstein, D; Penner, LA; Clarke-Stewart, A; Roy, E (2008) Psychology. Boston: Houghton Mifflin Company.
- (2) Boren, JJ; Devine, DD (1968) The repeated acquisition of new behavioral chains. *Journal of The Experimental Analysis of Behavior*. 11. (651-660)
- (3) Bruins Slot, LA; Colpaert FC (1999a) Opiate states of memory: receptor mechanisms. *The Journal of Neuroscience*. 19, 23. (10520-10529)
- (4) Bruins Slot, LA; Colpaert, FC (1999b) Recall rendered dependent on an opiate state. *Behavioral Neuroscience*. 113, 2. (337-344)
- (5) Catania, AC (1999) *Aprendizagem: Comportamento, linguagem e cognição*. Porto Alegre: Artes Médicas.
- (6) Colpaert, FC (1990) Amnesic trace locked into benzodiazepine state of memory. *Psychopharmacology*. 102. (28-36)
- (7) Colpaert, FC; Niemegeers, CJE; Janssen, PA (1976) Theoretical and methodological considerations on drug discrimination learning. *Psychopharmacologia (Berl.)*. 46. (169-177)
- (8) Costa, VCI; Xavier, GF (2007) Atropine-induced, state-dependent learning for spatial information, but not for visual cues. *Behavioral Brain Research*. 179. (229-238)
- (9) Henricksson, BG; Järbe, TU (1971) The effect of two tetrahydrocannabinols (delta-9-THC and delta-8-THC) on conditioned avoidance learning in rats and its transfer to normal state conditions. *Psychopharmacologia*. 22. (23-30) in McKim, WA (2006) *Drugs and Behavior: An Introduction to Behavioral Pharmacology*. Prentice Hall, 6h Edition.
- (10) McKim, WA (2006) *Drugs and Behavior: An Introduction to Behavioral Pharmacology*. Prentice Hall, 6h Edition.
- (11) Otis, LS (1964) Dissociation and recovery of a response learned under the influence of chlorpromazine or saline. *Science*. 143. (1347-1348) in McKim, WA (2006) *Drugs and Behavior: An Introduction to Behavioral Pharmacology*. Prentice Hall, 6h Edition.
- (12) Overton, DA (1974) Experimental methods for the study of state dependent learning. *Federation Proceedings*. 33, 7. (1800-1813)
- (13) Overton, DA (1984) State Dependent Learning and Drug Discrimination. Em L Iversen e S Iversen. *Handbook of psychopharmacology* (pags. 59-127) NY: Plenum Press.
- (14) Picker, MJ; Negus, SS (1993) Drugs and Stimulus Control: Generalization, Discrimination and Threshold Procedures. Em F van Haarem, ed, *Methods in Behavioral Pharmacology* (pags. 117-143)
- (15) Rezayof, A; Alijanpour, S; Zarrindast, MR; Rassouli, Y (2008) Ethanol state-dependent memory: Involvement of dorsal hippocampal muscarinic and nicotinic receptors. *Neurobiology of Learning and Memory*. 89. (441-447)
- (16) Roffman, M; Lal, H (1972) Role of brain amines in learning association with "amphetamine state". *Psychopharmacology*. 25. (196-204) in McKim, WA (2006) *Drugs and Behavior: An Introduction to Behavioral Pharmacology*. Prentice Hall, 6h Edition.